



## Hepatocarcinoma fibrolamellar. Revisión de la literatura y reporte de caso

Roberto A. García-Manzano<sup>1\*</sup>, Rolando R. García-Matus<sup>2</sup>, Ediel O. Dávila-Ruiz<sup>1</sup>, Alan Barker-Antonio<sup>1</sup>, Dolores Isidoro-Hernández<sup>1</sup>, Fabián Tafoya-Ramírez<sup>3</sup> y Nallely Y. Martínez-Santiago<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía General, Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oax.; <sup>2</sup>Departamento de Oncología Quirúrgica, Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oax.; <sup>3</sup>Departamento de Cirugía General, Hospital General Sur de Puebla, Pue.; <sup>4</sup>Departamento de Patología, Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oax. México

### Resumen

**Resumen:** El carcinoma hepatocelular fibrolamellar es raro, con patogénesis (genómica, histológica, clínica y epidemiológica) únicas. El tratamiento curativo es la resección quirúrgica. **Caso clínico:** Paciente de sexo femenino de 27 años con dolor abdominal en hipocondrio derecho inespecífico. Reporte tomográfico: tumor de lóbulo hepático izquierdo; marcadores tumorales negativos. Se realiza resección de tumor con segmentos hepáticos II, III y IVB; se reporta hepatocarcinoma fibrolamellar. Se envía a adyuvancia a base de sorafenib. **Conclusión:** Este tipo de hepatocarcinoma no cuenta con quimioterapia establecida, pese a que existe alta posibilidad de recaída incluso con una resección quirúrgica óptima, por lo que se requiere un diagnóstico temprano.

**Palabras clave:** Hepatocarcinoma fibrolamellar. Tumor hepático. Sorafenib.

### Fibrolamellar hepatocarcinoma. Literature review and case report

### Abstract

**Introduction:** Hepatocellular fibrolamellar carcinoma is rare, with unique pathogenesis (genomic, histological, clinical, and epidemiological). The curative treatment is surgical resection. **Case report:** A 27-year-old female with nonspecific right hypochondrium abdominal pain. Tomographic report: left liver lobe tumor, negative tumor markers; tumor resection with liver segments II, III and IVB is performed. Fibrolamellar hepatocarcinoma is reported. Patient is sent to an adjuvant therapy based on sorafenib. **Conclusion:** This type of hepatocarcinoma does not have established chemotherapy, despite the high possibility of relapse even with optimal surgical resection, which is why an early diagnosis is required.

**Key words:** Fibrolamellar hepatocarcinoma. Liver tumor. Sorafenib.

### Introducción

El carcinoma hepatocelular fibrolamellar (CHF) es una neoplasia maligna hepática primaria rara (representa menos del 1% de todos los tumores hepáticos

primarios diagnosticados), que afecta primordialmente a adolescentes y adultos jóvenes sin enfermedad hepática subyacente (cirrosis o infección por virus hepatotróficos). Recibe el término fibrolamellar por las bandas gruesas de colágeno fibroso intratumorales<sup>1</sup>.

### Correspondencia:

\*Roberto A. García-Manzano

E-mail: robertgmez28@gmail.com

2565-005X/© 2020 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06-05-2020

Fecha de aceptación: 26-05-2020

DOI: 10.24875/j.gamo.20000071

Disponible en internet: 09-07-2021

Gac Mex Oncol. 2021;20(Supl):90-94

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

El gen de fusión *DNAJB1-PRKACA* impulsa la patogénesis de este tumor único en más del 95% de los casos<sup>2</sup>.

Fue descrito por primera vez por Edmondson en 1956 en la población pediátrica junto con carcinoma hepatocelular (CHC) convencional<sup>3</sup>.

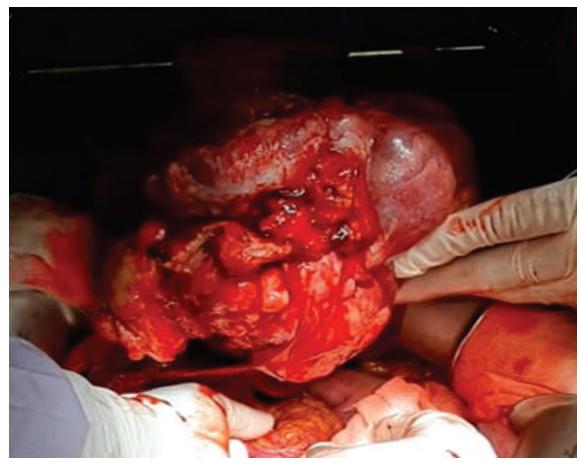
La incidencia global ajustada por edad entre 2000 y 2016 fue de 0.02 por 100,000 por año. En general, los hombres tienen una incidencia mayor en comparación con las mujeres (0.03 vs. 0.02 por 100,000 por año)<sup>4</sup>.

En una gran serie de bases de datos, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 39 años, y el 60% de los pacientes fueron diagnosticados menores de 40 años<sup>5</sup>.

Tiene una patogénesis única (genoma más estable, menos mutaciones somáticas y niveles más bajos de metilación del promotor), con características histológicas, clínicas y epidemiológicas distintas en comparación con el CHC convencional<sup>6</sup>.

## Presentación del caso

Paciente de sexo femenino de 27 años, sin antecedentes personales patológicos de importancia. Inicia su padecimiento actual a 11 meses previos a su ingreso con la presencia de dolor en hipocondrio derecho y epigastrio de tipo cólico 7/10 de forma recurrente, con características inespecíficas. Acude a médico particular, quien solicita tomografía computarizada (TC) simple y contrastada de abdomen que reporta tumor dependiente de lóbulo hepático izquierdo con marcadores tumorales normales (según nota de referencia). Se realiza laparotomía exploradora en medio privado con hallazgos de tumor de lóbulo hepático izquierdo, sólido, fibroso e irregular; se toma biopsia y se reporta por histopatología elastofibroma. Se envía a la paciente a unidad para protocolo quirúrgico; valorada por oncología quirúrgica, se solicita TC abdomen en la que se describe tumor dependiente del lóbulo hepático izquierdo de 14 x 17 x 10 cm, de bordes lobulados y circunscritos, que desplaza y comprime estructuras vecinas, hipervasculares. Vasos de tipo arterial prominentes y relleno heterogéneo por zonas con degeneración quística, sin adenopatías regionales. Estudios de laboratorio: pruebas de funcionamiento hepático (gamma-glutamil transferasa 50 mg/dl, aspartato aminotransferasa 20 U/l, alanina aminotransferasa 16 U/l, fosfatasa alcalina 84 U/l, deshidrogenasa láctica 160 U/l, bilirrubina total 0.4 mg/dl), antígeno carbohidratado 19-9 3.5 U/ml, antígeno carcinoembrionario 1.09 ng/ml, alfafetoproteína (AFP) 4.8 ng/dl; química sanguínea y citometría dentro

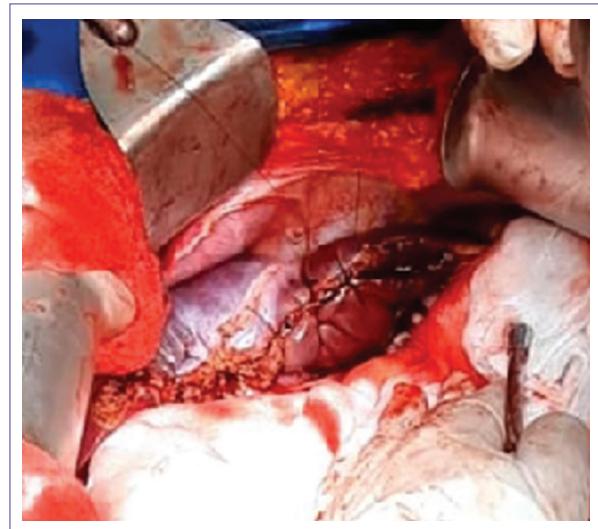


**Figura 1.** Tumor hepático dependiente de lóbulo izquierdo transoperatorio.

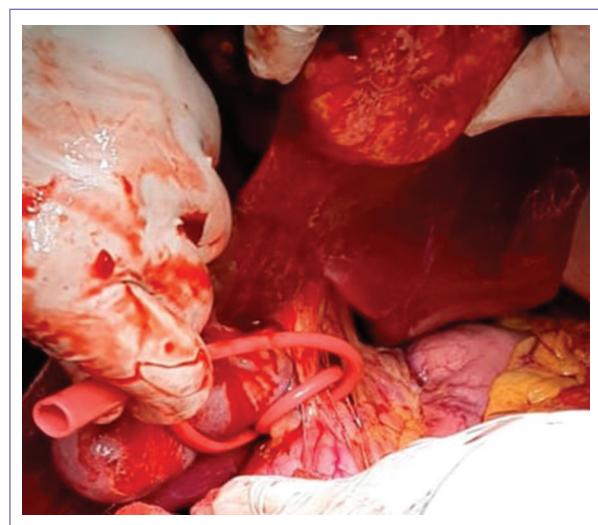


**Figura 2.** Resección de tumor.

de parámetros. Pasa a tiempo quirúrgico a hepatectomía subtotal de los segmentos II, III y IVB (Figs. 1-3) más colecistectomía, hallazgos transoperatorios de tumor hepático de 15 x 25 cm que involucra a los segmentos II, III, y IVB, adherida a epiplón mayor con desplazamiento total de la cavidad gástrica, y vesícula biliar de 7 x 3 cm sin datos de agudización, sangrado transoperatorio de 400 cc, maniobra de Pringle de 10 minutos (Fig. 4). Cursa con favorable evolución en su posquirúrgico y es egresada sin complicaciones a los tres días de su ingreso. El reporte de patología describe cambios histológicos correspondientes a hepatocarcinoma fibrolamellar de 16 cm de eje mayor con bordes libres (Figs. 5 y 6). El resto con congestión pasiva, por



**Figura 3.** Aspecto final de hepatorrafia.

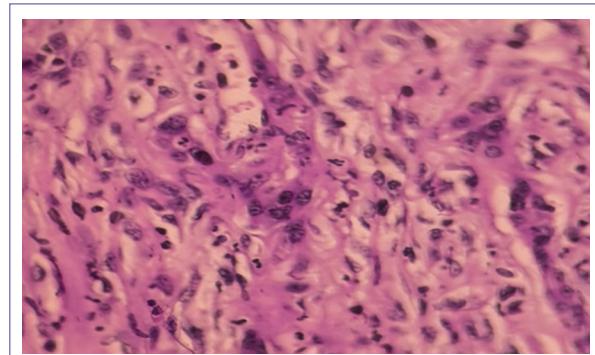


**Figura 4.** *Pars pediculada de omento menor pinzada (maniobra de Pringle).*

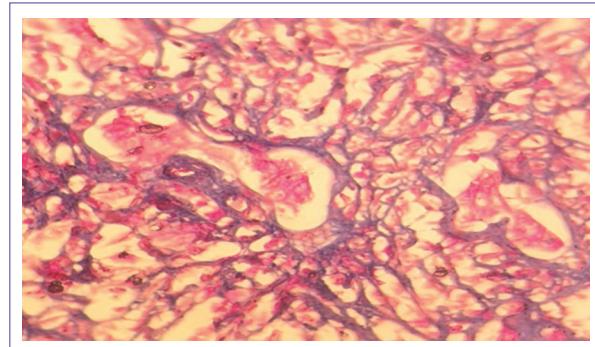
lo que es enviada al Servicio de Oncología Médica para tratamiento adyuvante, en este momento continua con ciclos a base de sorafenib.

## Discusión

Los pacientes tienden a ser jóvenes, asintomáticos y típicamente sin ninguna enfermedad hepática subyacente<sup>5-7</sup>. Los pacientes sintomáticos presentan dolor abdominal, siendo este el síntoma más común (72%), seguido de distensión abdominal (44%), anorexia (32%),



**Figura 5.** Corte histológico teñido con hematoxilina y eosina que muestra grupos glandulares complejos mal definidos de células con escaso citoplasma, nucleo prominente con focos de necrosis.



**Figura 6.** Corte histológico teñido con tinción de Masson que muestra los grupos glandulares teñidos en rojo, inmersos en bandas de colágena madura, las cuales sobresalen en color azul.

fiebre e ictericia en menos casos (20%). En nuestro caso la sintomatología fue dolor abdominal inespecífico. Otras presentaciones raras informadas incluyen ginecomastia en pacientes (insuficiencia cardiaca), insuficiencia hepática fulminante, trombosis venosa profunda recurrente, encefalopatía, tromboflebitis de la extremidad inferior, anemia e hipoglucemia<sup>7</sup>.

En cuanto a la serología, los marcadores tumorales más utilizados para diagnóstico y seguimiento son la AFP, la transcobalamina I y la neurotensina, pero carecen del valor predictivo requerido para el diagnóstico no invasivo de CHF<sup>8</sup>.

En la tomografía simple y contrastada generalmente se presenta como grandes lesiones heterogéneas bien definidas (80-100%) con un contorno lobulado, datos que describe el reporte tomográfico en el presente

caso; una cicatriz grande (ancho > 2 cm) y la presencia de bandas o septos fibroticos radiantes, una característica común para el diagnóstico de CHF. La mayoría (94%) muestran hipersaturación heterogénea en imágenes de fase arterial debido a la presencia de células tumorales hipervasculares dispuestas alrededor de bandas fibróticas hipervasculares junto con necrosis tumoral<sup>9,10</sup>.

Los niveles de AFP tienen un impacto negativo conocido en la supervivencia de los pacientes con CHC; existe una diferencia significativa en la mediana de supervivencia global para pacientes con CHF y AFP elevada en comparación con aquellos con AFP normal (niveles: 43 frente a 134 meses)<sup>11</sup>, en este caso, este marcador se encontraba en límites normales<sup>11</sup>.

La supervivencia específica de causa a uno y cinco años es del 72.0 y el 37.3%, respectivamente, con una mediana de supervivencia de 32.9 meses, con peores resultados entre los pacientes con tumores poco diferenciados<sup>11</sup>.

Debido a la rareza de este tumor, el manejo terapéutico ha planteado varios desafíos para los médicos, y los enfoques de tratamiento se han extrapolado en gran medida de los del CHC<sup>12</sup>.

La resección y el trasplante hepático es la primera línea de tratamiento, sigue siendo la única opción de tratamiento potencialmente curativa<sup>12</sup>. Múltiples series han demostrado supervivencias postoperatorias generales del 26-76% a los cinco años, con una mediana de supervivencia de 32-174 meses para pacientes resecados<sup>13</sup>.

Las tasas de resección R0 (como en el presente caso) varían del 54 al 83%, lo que se asocia con una mejor supervivencia general a largo plazo<sup>14</sup>.

Este cáncer tiene un alto índice de recurrencia. Los sitios más frecuentes son en los ganglios linfáticos intraabdominales y/o intratorácicos, hígado, pulmones y peritoneo<sup>15</sup>.

La incidencia de enfermedad regional/enfermedad con ganglios positivos es del 30-40%, mientras que el 33% de los pacientes presentan metástasis a distancia<sup>16</sup>.

En cuanto al papel de la quimioterapia, ya sea neoadyuvante y/o adyuvante, no se ha estudiado adecuadamente y los estudios realizados muestran resultados contradictorios para diferentes regímenes. Para la enfermedad irresecable no existe un estándar de atención, y se han implementado quimioterapia, terapia dirigida y radioterapia de haz externo<sup>16</sup>.

El CHF generalmente no responde a quimioterapia y no existen regímenes establecidos que hayan demostrado beneficios de supervivencia<sup>16</sup>.

En el contexto metastásico, el sorafenib, aunque aprobado para el tratamiento de primera línea en CHC convencional, ha mostrado resultados contradictorios en pacientes con CHF; se utiliza en ocasiones para adyuvancia, como en nuestra paciente<sup>16</sup>. Otros regímenes utilizados incluyen gemcitabina, doxorubicina, doblete a base de cisplatino, 5-fluorouracilo/ácido folínico/oxaliplatin, y combinaciones como GEMOX (gemcitabina más oxaliplatin), aunque no se pueden sacar conclusiones significativas sobre su beneficio respectivo debido a los tamaños de muestra muy pequeños<sup>17</sup>.

Para los pacientes que no son candidatos para la resección/trasplante quirúrgico y cuya condición no responde a la quimioterapia, la embolización de la arteria hepática podría ser una opción de tratamiento alternativa<sup>18</sup>.

Existen reportes de casos en los que se realiza terapia multidisciplinaria, que combina resección quirúrgica, terapia local y quimioterapia; en estos se obtuvieron resultados relativamente positivos, sin embargo, la evidencia aún no es la suficiente<sup>19</sup>.

Entre los factores pronósticos, en un estudio de Kaseb, et al. la raza blanca, el sexo femenino, el estadio tumoral temprano y la resección tumoral (incluida la metastasectomía) se asociaron positivamente con una supervivencia global más prolongada, mientras que el sexo femenino fue el único predictor positivo significativo de una supervivencia libre de recurrencia más larga<sup>20</sup>.

La tasa de recurrencia es bastante alta a pesar de la resección completa; va del 33 al 100 % después de la resección quirúrgica probablemente debido al gran tamaño del tumor, la positividad de los ganglios y la etapa avanzada en la presentación<sup>21</sup>.

## Conclusión

El CHF tiene características demográficas, radiológicas y fisiopatológicas únicas que lo hacen al momento desafiante para su manejo. El diagnóstico de CHF en etapas tempranas es determinante para tener mejor pronóstico, ya que a pesar de realizar resecciones tumorales óptimas tiene un alto índice de recurrencia.

El papel de la quimioterapia está evolucionando y se requiere más investigación para definir su papel en el tratamiento de esta enfermedad.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

## Responsabilidades éticas

**Protección de sujetos humanos y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Mayo SC, Mavros MN, Nathan H. Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J Am Coll Surg.* 2014;218(2):196-205.
2. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population based study. *Hepatology.* 2004; 39:798-803.
3. Arista-Nasr J, Gutierrez-Villalobos L, Nuncio J, Maldonado H, Bornstein-Quevedo L. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in Mexican patients. *Pathol Oncol Res.* 2002;8:133-7.
4. Ramai D, Ofosu A, Lai JK, Gao ZH, Adler DG. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A population-based observational study. *Dig Dis Sci.* 2020 Feb 12. doi: 10.1007/s10620-020-06135-3. Online ahead of print.
5. Eggert T, McGlynn KA, Duffy A, Manns MP, Greten TF, Altekruse SF. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000-2010: A detailed report on frequency, treatment and outcome based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *United European Gastroenterol J.* 2013;1:351-7.
6. Assi HA, Mukherjee S, Machiorlatti M, Vesely S, Pareek V, Hatoum H. Predictors of outcome in patients with fibrolamellar carcinoma: Analysis of the National Cancer Database. *Anticancer Res.* 2020;40(2):847-55.
7. Chaudhari VA, Khobragade K, Bhandare M, Shrikhande SV. Management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Chin Clin Oncol.* 2018; 7(5):51.
8. Collier NA, Weinbren K, Bloom SR, Lee YC, Hodgson HJ, Blumgart LH. Neurotensin secretion by fibrolamellar carcinoma of the liver. *Lancet.* 1984;1:538-40.
9. Blachar A, Federle MP, Ferris JV, Lacomis JM, Waltz JS, Armfield DR, et al. Radiologists' performance in the diagnosis of liver tumors with central scars by using specific CT criteria. *Radiology.* 2002;223(2): 532-9.
10. Ganeshan D, Szklaruk J, Kaseb A, Kattan A, Elsayes KM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: multiphasic CT features of the primary tumor on pre-therapy CT and pattern of distant metastases. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(12):3340-8.
11. McDonald JD, Gupta S, Shindorf ML, Gamble LA, Ruff SM, Drake J. Elevated serum  $\alpha$ -fetoprotein is associated with abbreviated survival for patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma who undergo a curative resection. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(6):1900-5.
12. Ang CS, Kelley RK, Choti MA, Cosgrove DP, Chou JF, Klimstra D, et al. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium. *Gastrointest Cancer Res.* 2013;6:3-9.
13. Goeschl RT, Miura JT, Wong RK, Bloomston M, Lidsky ML, Clary BM, et al. Multiinstitutional analysis of recurrence and survival after hepatectomy for fibrolamellar carcinoma. *J Surg Oncol.* 2014;110:412-5.
14. Kaseb AO, Shama M, Sahn IH, Nooka A, Hassabo HM, Vauthey JN, et al. Prognostic indicators and treatment outcome in 94 cases of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2013;85:197-203.
15. Yamashita S, Vauthey JN, Kaseb AO, Aloia TA, Conrad C, Hassan MM, et al. Prognosis of fibrolamellar carcinoma compared to non-cirrhotic conventional hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2016; 20:1725-31.
16. Chakrabarti S, Tella SH, Kommalapati A, Huffman BM, Yadav S, Riaz IB, et al. Clinicopathological features and outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(3):554-61.
17. Tanaka H, Hijioka S, Iwaya H, Mizuno N, Kuwahara T, Okuno N, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma with multiple lung metastases treated with multidisciplinary therapy. *Intern Med.* 2018;57(24):3537-43.
18. Lin CC, Yang HM. Fibrolamellar carcinoma: A concise review. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(9):1141-5.
19. Riehle KJ, Yeh MM, Yu JJ, Kenerson HL, Harris WP, Park JO, et al. mTORC1 and FGFR1 signaling in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol.* 2015;28:103-10.
20. El-Gazzaz G, Wong W, El-Hadary MK, Gunson BK, Mirza DF, Mayer AD, et al. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Transpl Int.* 2000;13:S406-9.
21. Lafaro KJ, Pawlik TM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: current clinical perspectives. *J Hepatocell Carcinoma.* 2015;2:151-7.